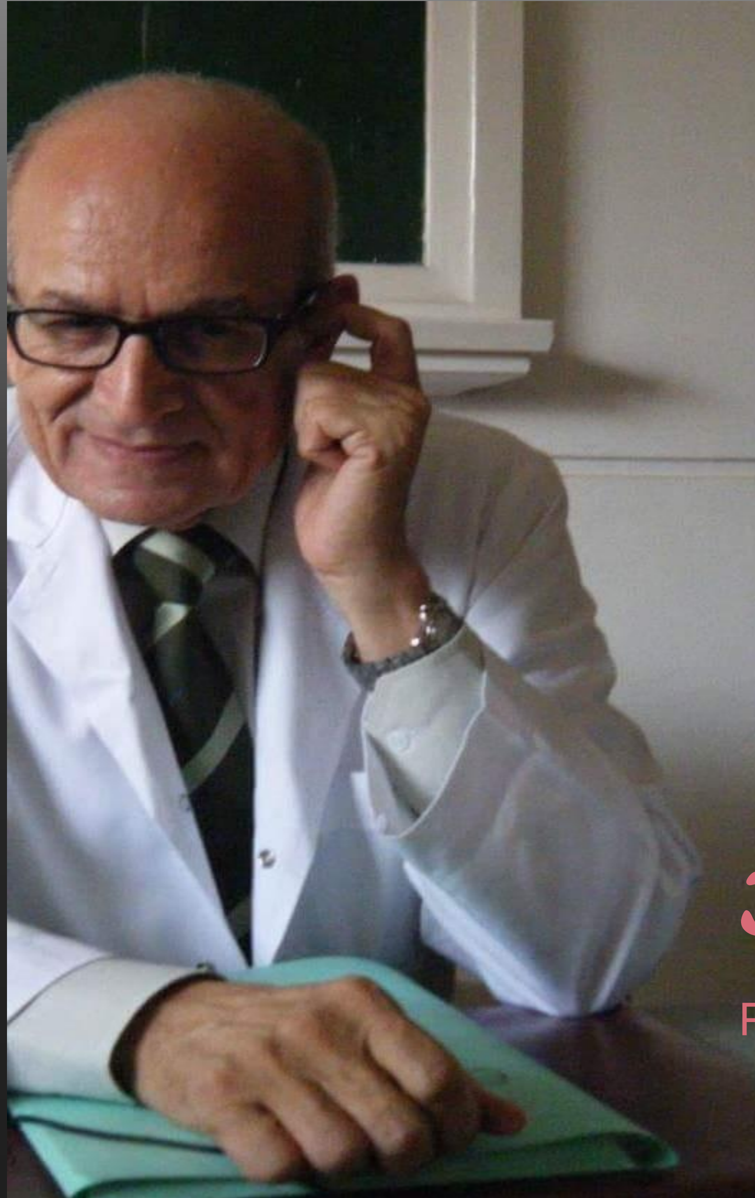


Professor:

RASHEED BAHGAT

Self-notes

Second Year

Introduction to metabolism

P/o ratio TO oxidation of extra-mitochondrial NADH

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

- بنسمي الـ (complex IV) بالـ cytochrome oxidase علشان بيأكسد الـ cytochrome c و هو نفسه بيُختزل.. و دة عكس الباقي complex I, II & III.

*<u>الاكسدة</u>: هي اضافة اكسجين او ازالة هيدروجين من المركب.

* <u>الاختزال</u>: هو اضافة هيدروجين او ازالة اكسجين من المركب.

- احنا بنشيل الهيدروجين في التفاعلات دي على hydrogen carriers (NAD or FAD) بعد كدة بنمشي في الـ electron transport chain في واحد من <u>3 احتمالات</u>؛

1) لو على NAD بيجيب الهيدروجين من الـ substrate و يتنقل على FMN (complex I) ثم على coenzyme Q.

2) لو على FAD بيجيب الهيدروجين من الـ substrate و يتنقل على coenzyme Q على طول.

3) لو على FAD بيجيب الهيدروجين من الـ succinate و بيتنقل على complex II ثم على coenzyme Q.

اذا coenzyme Q مشترك ما بين الـ3 طرق.

"س[1]. هل كل الطرق تعطي الـ coenzyme Q في وقت واحد؟

ج[1]. لأ، لأن كل coenzyme Q بيشيل 2H فقط، إذا الـ coenzyme Q بياخد من طريق واحد فقط من الـ3 طرق في المرة الواحدة."

- complex I, III & IV بيشتغلوا كـ proton pump من الـ mitochondrial matrix للـ inner mitochondrial space.

"س[2]. هل الـ protons اللي بتنتقل عالـ complexes هي اللي جاية من الـ electron transport chain ؟

ج[2]. لأ.. 1) الـ protons دي بنستخدمها في ارتباطها مع الاكسجين.

2) بنضخ 10 protons في المرة الواحدة؛

complex I = 4 # complex III = 4
complex IV = 2 و كل اللي بنطلعه من الـ ETC = 2 .
3) دول بيجوا من الـ matrix و من اي سائل فيه."
"س3. لو بدأنا pumping من complex II هاضخ كام proton ؟
ج3. 6 protons; complex III=4 + complex IV=2."
"س4. ليه مش باعمل pumping من complex II ؟
ج4. لأن الطاقة فيه مش كافية لعملية الضخ."
- عدد الـ protons اللي بتطلع من كل complex على حدى مهمة لأنها بتعرفني بعد كدة هاعمل كام جزئ ATP بسبب الفرق في الـ protons بين الـ matrix & inner membrane.
"س5. لو ابتديت بـ NADH (complex I) هعمل كام ATP ؟
ج5. 25.. لأن كل 4 protons بيطلعوا 1 ATP و هما 4 protons."

II

*P^i over O ratio: هي العلاقة بين the utilized phosphate & the consumed oxygen (لأن الاكسجين هو اللي بيأكسد الهيدروجين) .
- 3:1 ~ PO= 2.5 mole P^i (لو ابتديت بـ complex I) .
كل مول من consumed oxygen قصاده 2.5 مول من phosphate عشان اكون 2.5 مول من ATP.
"س6. لو بدأت من complex II هاكون كام مول من ATP ؟
ج6. 1.5 mole ATP."

<u>طرق منع الـ Electron Transport Chain:</u>
يوجد طرق لتعطيل (inhibition) لكل complex لكن اهمهم complex IV inhibitors ؛
complex I : Barbiturates (مهدئ و منوم).
complex II : Carboxin.
complex III : BAL (Dimeracaprol) Antimycin

complex IV : CO & H_2S

N^-

CN^-

complex V : Obigonycin.

ATP & ADP : Atractyloside.

complexIV(cytochrome $a-a_3$)= hemoprotein-

- المواد دي بتمنع الـ complex لأنها بتتحد معاه فبتمنع اتحاد الالكترونات بيه و دة بيخلي كل الـ carriersفي وضع مُختَزل أو مؤكسد.. و دة بيمنع تكوين الـ ATP.

"س7. من بين complex IV inhibitors ايه اكترهم فتكا ؟

ج7. N^- & CN^- لأن الهيموجلوبين ممكن يتحد مع CO و يقلل من اتحاده بالـ complex... لأن الـ cytochrome اقل من الهيموجلوبين (hemoglobin= $15gm/100cm^3$) بينما الـ cytochrome اقل من 1gm."

"س8. لو واحد اتعرض لـ CN نديله ايه؟

ج8. نأكسد الـ Hb بالـnitrates و يبقى methmoglobin علشان يمسك فيه الCN و يمنع اتحاده مع الـ cytochrome."

"س9. لو عملنا block لواحد من الـ members of ETC ؟

ج9. ما قبله، كلهم reduced مبتلصوش من اللي اكتسبوه من e^-.

ما بعده، كلهم oxidized مش هيجيلهم e^-."

"س10. لو عملنا block للـ complex IV ايه تأثيره في الـ ETC ؟

ج10. ما قبله في الـ ETC، كلهم reduced. و تقف!"

- الـ ATP & ADP بيتمنع تكوينهم بالـ Atractyloside علشان بيمنع خروج الـ ATP و دخول الـADP بالانزيم ATP-ADP translocate .

- phosphorylation-oxidation are coupling..

لازم يتموا معا فلو حصل نع في خطوة منهما اتمنعت العمليتان.. و دة لأن الـ oxidation هو

اللي بيديني طاقة عشان اعل الـ phosphorylation و في نفس الوقت لو الـ phosphorylation وقفت الـ oxidation تقف.

- ***uncoupling of oxidative phosphorylation:***

دة ممكن يحصل لو خليت البروتونات تعدي من طريق آخر من غير F channels.

1) ممكن يحصل natural بالـ uncouplar protein و من غير ما اضع ATP و ساعتها الـ energyبتطلع كحرارة و عشان كدة البروتين اسمه thermogenin و دة موجود في الـ brown adipose tissue.

2) ممكن يحصل بـ drugs.. 2,4 Dinitrophenol و دة من غير ما اضع ATP و كان بيستخدم كعلاج للسمنة و بطلنا استخدماه لانه toxic for the kidneys.

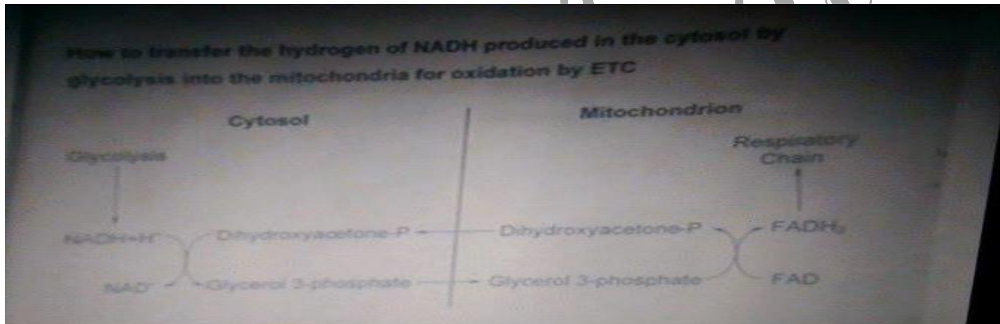
- الـ ETC : تحدث في الـ mitochondria و

IV

معظمها في الـ .inner mitochondrial memb (الـ cytochrome c و الـ coenzymes دول في الـ matrix.)

"س[11]. لو فيه طفرة في الـ mitochondrial DNA
ج[11]. الـ respiratory chain هتقف و مش هيتم تكوين ATP و بالتالي هيحصل diseases هتأثر عالـ brain, kidney, heart و الاكثر عالـ muscle."

"س[12]. هل يوجد NADH آخر غير الـ mitochondria ؟
ج[12]. يوجد لكن مش ممكن يمر من الـ .mitochondrial memb و لا يدخل الهيدروجين اللي عليه، مثل.. الـ NADH اللي اتعمل في الـ cytosol بالـ glycolysis و بدخله بطريقتين؛



1) Glycrophosphate shuttle:

- في الـ cytosol الـ glycolysis تدي NADH يرتبط مع H^+ ..
- ياخد الـ Dihydroxyacetone phosphate بالـ Glycrophosphate dehydrogenase الهيدروجين من الـ NADH و يصبح Glycerol 3-phosphate (revisable).
- بعد كدة يعدي من الـ mitochondrial memb. للـ inner memb. و هناك الـ glycerol 3-phosphate بيفقد الهيدروجين و يديه للـ FAD و يصبح Dihydroxyacetone phosphate مرة اخرى و يرجع برا الـ mitochondrial memb.
- الـ shuttle باسم الـ enz. اللي بيدي الهيدروجين من و الى الـ carriers.
- كدة الطاقة قلت علشان الهيدروجين اللي على $NADH^+$ راح للـ FAD فبدل ما الطاقة 2.5m بقت 0.5m.

2) The malate shuttle:

- في الـ cytosol الـ glycolysis تدي NADH يرتبط مع H^+ ..
- الـ Oxalo-acetate ياخد الـ H^+ بالـ Malate dehydrogenase و يبقى Malate
- بعد كدة يعدي من الـ mitochondrial memb. للـ inner memb. و هناك يفقد الـ H^+ للـ NAD و يرجع Oxalo-acetate و يتحول للـ Asparate و يخرج من الـ mitochondria للـ cytosol .
- الـ shuttle دي الـ carrier هو الـ NAD و مش هيحصل فقد في الطاقة هتفضل 2.5m و تعتبر افضل.
- المشكلة في هذه الطريقة ان الـ Oxalo-acetate ميقدرش يطلع من الـ mitochondrial memb. و لازم يتحول لـ Asparate الاول و دة مهم جدا للـ Citric Acid Cycle.
- يوجد طريقة اخرى لخروج الـ Oxalo-acetate ان يتعمله transamination مع الـ Glutamate اللي بيتحول لـ α-keto-glutarate بالـ Aspartate transaminase ثم يخرج الـ Glutamate و الـ α-

keto-glutarate من الـ mitochondria.

- يوجد transporters لنقل الـ Malate, Glutamate, Aspartate & α-keto-glutarate ما بين الـ cytosol و الـ mitochondria .

- يتم نقل الـ Aspartate و الـ Glutamate معا لان لهم نفس الصيغة (amino acids) و يتم نقل الـMalate و الـ α-keto-glutarate معا بالـ antiporters لانهم بينتقلوا واحد داخل و واحد خارج.

اذا يوجد 2 transporters و 2 enzymes في الـ Malate shuttle.

<u>Introduction to Citric Acid Cycle</u>

- الـ CHO, Ptns & fats بتتكسر على <u>3 مراحل</u>؛

1) مرحلة الجزيئات الكبيرة (CHO/Glycrol..pyruvate, Ptns..amino acids, fats..fatty acids) VI

و دي مرحلة طاقتها لا تكفي لبناء ATP.

2) تكسير نواتج المرحلة الاولى لـ Acetyl CoA

3) تكسير الـ Acetyl CoA لـ ATP.

- الـ CHO/Glycrol بتتكسر لـ pyruvate الاول قبل ما تتكسر لـ Acetyl CoA، لكن الـ fatty acids تتكسر على طول لـ Acetyl CoA، و الـ amino acids ممكن تتكسر لـ pyruvate الاول او تتكسر لـ Acetyl CoA على طول.

- الـ pyruvate بتدي Oxalo-acetate اللي بتحد مع Acetyl CoA و يدي Citrate و دي بداية الـ Citric Acid Cycle.

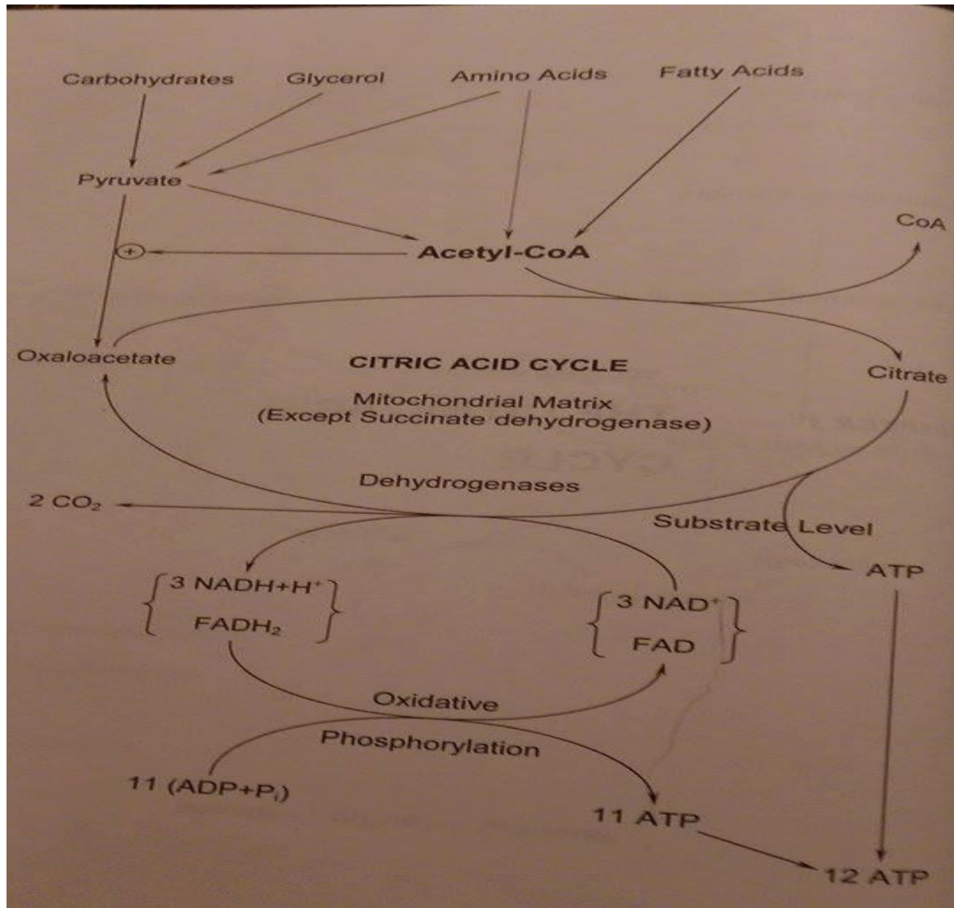
-CAC. .. oxidation of Acetate of Acetyl CoA و دة الاصح لأن الـ CoA لا يتأكسد.

- الـ CAC. بتطلع 10 ATP.

- الـ CAC. تنتهي بتكوين الـ Oxalo-acetate لأن الـ Acetate خلص.

- اثناء هذه اعملية بيتكون 1 ATP في الـ

VII



substrate level و دة من 3 طرق في substrate level phosphorylation.

- يطلع $2 Co_2$ لأن الـ Acetate فيها 2 C.
- اثناء CAC. مجموعة الـ Dehydrogenase كلها توجد في الـ mitochondrial matrix الا Succinate dehydrogenase (complex II) يوجد في الـ inner memb. و دة اللي بيحول الـ FAD لـ $FADH_2$ (reduced).

و الباقي منهم 3 Dehydrogenases بتحول 3 NAD لـ $3 NADH^+$ (reduced).

- كل reduced NAD= 2.5 ATP.. 2.5 X 3= 7.5 ATP.
- كل reduced FAD=1.5 ATP
- 1.5+ 7.5= 9 ATP

اذا عدد ATP = 10 ATP.